



## AUSLEGESCHRIFT 1 037 451

Sch 21874 IVb/12 o

ANMELDETAG: 4. APRIL 1957

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 28. AUGUST 1958

## 1

Die Herstellung wasserlöslicher Verbindungen der praktisch wasserunlöslichen Steroide hat für therapeutische Zwecke große Bedeutung. Man hat dies bereits auf verschiedenen Wegen versucht; so hat man z. B. die Steroide in glukosidartige Verbindungen übergeführt, doch waren die so erhaltenen Stoffe in ihrer Löslichkeit nicht ausreichend. Weiterhin war es bereits bekannt, Steroidverbindungen dadurch wasserlöslich zu machen, daß man eine im Molekül vorhandene Hydroxylgruppe mit einer mehrbasischen Säure halb veresterte und den so erhaltenen Halbester in ein Alkalisalz überführte. Die so gewonnenen Salze, wie z. B. die Salze der Bernsteinsäureester, haben beim Auflösen in Wasser einen  $p_H$ -Wert, der im alkalischen Gebiet liegt. Bei solchen  $p_H$ -Werten tritt jedoch bereits Verseifung der Esterbindung ein, so daß man keine stabilen wäßrigen Lösungen erhalten kann. Man war daher gezwungen, derartige Alkalisalze in einer Ampulle als Trockensubstanz in den Handel zu bringen, und es war vor der Applikation nötig, die Substanz aufzulösen und dann sofort zu verbrauchen, was für den Arzt naturgemäß ein recht umständliches Verfahren bedeutet. Außerdem ist eine Reihe der Steroidverbindungen im alkalischen Milieu unbeständig, so daß Umlagerungen u. dgl. eintreten können.

Es wurde nun gefunden, daß man gut wasserlösliche Verbindungen von gesättigten und ungesättigten 21-Hydroxypregnanverbindungen gewinnen kann, wenn man diese in Gegenwart einer Base, insbesondere einer tertiären Base wie Pyridin, mit Chloracetanhydrid reagieren läßt und die so erhaltenen Chloracetate mit Aminen, zweckmäßig in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln, umsetzt. Das Chloracetatanhydrid wird dabei zweckmäßig im Molverhältnis von etwa 1:1 zur umgesetzten Steroidverbindung verwendet. Auch empfiehlt es sich, die Reaktion in Gegenwart eines inerten Verdünnungsmittels, z. B. Äther, unter Eiskühlung vorzunehmen, wobei erst am Schluß der Umsetzung zur Beendigung der Reaktion langsam auf Zimmertemperatur erwärmt wird. Die Chloracetate werden so in einer sehr guten Ausbeute und mit ausgezeichnetem Reinheitsgrad erhalten. Sie sind bei entsprechend geleiteter Reaktion reinweiß, Verharzungen treten hierbei nicht auf. Die zum Abfangen der entstehenden Salzsäure zuzusetzende Base, z. B. Pyridin, wird vorteilhaft dem umzusetzenden Steroid vor der Zugabe des Chloracetatanhydrids zugegeben und dieses in einem Lösungsmittel, z. B. in absolutem Äther, zu dem eisgekühlten System Base—Steroid zugefügt. Am Ende der Reaktion erhält man eine klare Lösung, die nur schwachgelb gefärbt ist. Die Aufarbeitung erfolgt in der üblichen Weise.

Nunmehr werden die so erhaltenen reinen Chloracetate mit Aminen, die keine Hydroxylgruppe enthalten, in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln umgesetzt.

Von den inerten Lösungsmitteln ist zu verlangen, daß

## Verfahren zur Herstellung der Aminoacetate von gesättigten und ungesättigten 21-Hydroxypregnan- verbindungen bzw. deren wasserlöslichen Säureadditionsprodukten

Anmelder:

Schering Aktiengesellschaft,  
Berlin N 65, Müllerstr. 170-172.

Dr. Helmer Richter, Berlin-Grunewald,  
und Dr. Martin Schenck, Berlin-Frohnau,  
sind als Erfinder genannt worden

## 2

sich das bei der Reaktion gebildete Aminohydrochlorid ausscheidet, damit es nach Beendigung der Reaktion abgesaugt werden kann. Weiterhin muß der Siedepunkt dieser Lösungsmittel so liegen, daß auch eine erhöhte Umsetzungstemperatur leicht eingehalten werden kann. Es sind z. B. Temperaturen von 20 bis 60° C angebracht. Gleichzeitig soll aber auch das anschließende Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum — was zweckmäßig unter Stickstoff ausgeführt wird — möglichst schonend vor sich gehen können, damit die empfindlichen Steroidverbindungen nicht angegriffen werden. Daher soll der Siedepunkt der Lösungsmittel auch nicht zu hoch liegen. Besonders zweckmäßig sind Lösungsmittel mit einem Siedepunkt zwischen etwa 30° und 120° C. Ein geeignetes Lösungsmittel ist z. B. Tetrahydrofuran.

Die zur Umsetzung verwandten Amine sollen aus dem gleichen Grund auch möglichst keinen zu hohen Siedepunkt besitzen, damit das nach der Reaktion eventuell noch vorhandene überschüssige Amin oder das nicht umgesetzte Amin leicht zusammen mit dem Lösungsmittel abgedampft werden kann.

Als besonders geeignet haben sich für diese Reaktion die sekundären Amine erwiesen, z. B. Diäthylamin, Morpholin, Piperidin oder Methylpiperazin u. dgl.

Die so erhaltenen Aminoverbindungen der Steroide können danach nach bekannten Methoden durch Reaktion mit Säuren in die entsprechenden Säureadditionsprodukte, z. B. in die Hydrochloride, übergeführt werden. Für die Umsetzung sind sowohl die gesättigten als auch die ungesättigten, insbesondere die im Ring A und/oder B eine Doppelbindung enthaltenden 21-Hydroxypregnan-

Tabelle I. 21-Chloracetate der 21-Hydroxypregnanverbindungen

21-Hydroxypregnan- verbindungen	Molverhältnis		Verdünnung des Acylierungsmittels	Versuchs- dauer	Versuchs- temperatur	Ansatz		Ausbeute berechnet auf Chlor- acetat	Schmelzpunkt	Cl-Gehalt	Farbe der Chlor- acetate	
	Steroid- einsatz	Chloressigsäure- chlorid	anhydrid	Stunden		H <sub>2</sub> O	ver- dünnte Säure					
21-Hydroxypregnan- 3,20-dion in Pyridin	1 Mol	2 Mol	·/·	12	Zimmer- temperatur	·/·	+	0 %	·/·	·/·	verharzt	Versuchs- bedingun- gen der USA.-Pa- tentschrift 2 708 651
Hydrocortison in Pyridin .....	1 Mol	2 Mol	·/·	12	Zimmer- temperatur	·/·	+	8,5 %	Sintern 170°C 185 bis 190°C (Zersetzung)	·/·	Dunkel- braun	analoge Ar- beitsweise gemäß USA.-Pa- tentschrift 2 708 651
Hydrocortison in Pyridin .....	1 Mol	2 Mol	·/·	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	135 % N-haltig	Sintern 90°C ab 110°C starke Zersetzung	15,3 % Cl- (Theorie 8,1 %) N-haltig	Gelb	
Hydrocortison in Pyridin .....	1 Mol	2 Mol	·/·	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	96,7 % N-haltig	Sintern 175°C 178 bis 180°C (Zersetzung)	11,0 % Cl- (Theorie 8,1 %) N-haltig	Braun	abgewan- delte Acy- lierungen mit Chlor- acetylchlorid
Hydrocortison in Pyridin .....	1 Mol	1 Mol + 5 %	·/·	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	9,2 %	150 bis 158°C starke Zersetzung	·/·	Schwarz	
Hydrocortison in Pyridin .....	1 Mol	1 Mol + 5 %	·/·	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	89,5 % N-haltig	Sintern 192°C 195 bis 197°C (Zersetzung)	9,0 % Cl- (Theorie 8,1 %) N-haltig	Braun	
21-Hydroxypregnan- 3,20-dion in Pyridin	1 Mol	·/·	1 Mol + 10 %	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	83,3 % N-frei	Sintern 145°C 146 bis 148,5°C (Zersetzung)	·/· N-frei	Hell- braun	
Hydrocortison in Pyridin .....	1 Mol	·/·	1 Mol + 10 %	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	67,7 % N-frei	Sintern 212°C 213 bis 215°C (Zersetzung)	8,1 % Cl- (Theorie 8,1 %) N-frei	Braun	
Hydrocortison in Pyridin .....	1 Mol	·/·	1 Mol + 10 %	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	99,8 % N-frei	Sintern 212°C 213 bis 215°C (Zersetzung)	8,1 % Cl- (Theorie 8,1 %) N-frei	Weiß	Acylierun- gen mit Chloressig- säure- anhydrid
Prednisolon in Pyridin	1 Mol	·/·	1 Mol + 10 %	4 bis 5	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	71 % N-frei	Sintern 222°C 222,5 bis 223°C (Zersetzung)	N-frei	Hell- braun	
Prednisolon in Pyridin	1 Mol	·/·	1 Mol + 10 %	4	0°C bis Zimmer- temperatur	+	·/·	99,2 % N-frei	228 bis 229°C (Zersetzung)	N-frei	Weiß	

verbindungen geeignet, z. B. im Ring A ungesättigte und gesättigte 3-Ketosteroidverbindungen, wie das Hydrocortison, das 21-Hydroxypregnan-3,20-dion, das 11,4-Pregnadien-3,20-dion-11,17,21-triol und die entsprechenden, in 11-Stellung eine Ketogruppe enthaltenden oder in 11-Stellung unsubstituierten Verbindungen.

In der USA.-Patentschrift 2 708 651 sind zwar einige 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-aminoacetate erwähnt, die durch Umsetzung der gesättigten Steroide mit 2 Mol Chloracetylchlorid und anschließend mit Aminen erhalten worden sind. Versucht man jedoch gemäß den Angaben des genannten Patentes das Chloracetat des 21-Hydroxypregnan-3,20-dions herzustellen, so erhält man nur eine dunkle, verharzte Schmiere. Die hier angewandte übliche Veresterungsmethode für Steroidalkohole führt somit nicht zum Ziel.

Führt man die Acylierung mit Chloracetylchlorid in Abänderung der angewandten Methode unter Eiskühlung durch, wobei erst am Schluß zur Zuendeführung der Reaktion langsam auf Zimmertemperatur erwärmt wird, und verdünnt das Chloracetylchlorid noch mit einem inerten Lösungsmittel, z. B. Äther, so erzielt man auch bei langsamem Eintropfen in das System Pyridin-21-Hydroxypregnan-Verbindung trotzdem kein zufriedenstellendes Resultat. Die Ansätze bilden keine klaren Lösungen, und die Farbe des Reaktionsgemisches ist dunkel. Die erreichten Ausbeuten sind kein Maß für den Verlauf der Reaktion, desgleichen nicht die Chlorgehalte der erhaltenen Chloracetate, da insbesondere bei einem Überschuß an Chloracetylchlorid die erhaltenen Produkte

stickstoffhaltig sind. Die so gewonnenen Chloracetate sind offenbar mit quartären Pyridinverbindungen verunreinigt, die aus Pyridin und Chloracetylchlorid entstanden sind.

Die Ergebnisse bei Anwendung ungeeigneter Acylierungsmethoden sind in der Tabelle I, Versuche 1 bis 6, zusammengefaßt. Man erkennt daraus, daß auch die abgewandelten Acylierungsbedingungen mit Chloracetylchlorid noch unbefriedigende Ergebnisse zeigen.

Einige Versuchsergebnisse des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in der Tabelle I, Versuche 7 bis 10, zusammengestellt. Man ersieht daraus, daß das Chloressigsäureanhydrid dem Chloracetylchlorid als Acylierungsmittel weit überlegen ist, eine Tatsache, die durchaus nicht vorhersehbar war. Es ist durchaus überraschend, daß man nach der erfindungsgemäßen Methode sofort farblose Substanzen in sehr guten Ausbeuten und in sehr reiner Form erhält.

Die nach dem angegebenen Verfahren herstellbaren 21-Aminoacetate der 21-Hydroxypregnane ergeben in Form ihrer Additionssalze in schwach saurem pH-Bereich stabile wäßrige Lösungen. In der nachfolgenden Tabelle II sind einige der nach der angegebenen Methode erhältlichen Stoffe tabellarisch zusammengestellt. Man erkennt, daß sich die hergestellten Stoffe durch eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit auszeichnen. Es ist somit nach der erfindungsgemäßen Methode gelungen, Steroidverbindungen, besonders solche, die als Hormone wirken, mit hoher Wasserlöslichkeit herzustellen, die außerdem beständige wäßrige Lösungen ergeben.

Tabelle II  
21-Aminoacetate von 21-Hydroxypregnanverbindungen

21-Aminoacetate	Ausbeute % der Theorie	Base F	Hydrochlorid F	Löslichkeit in H <sub>2</sub> O %	PH
21-Diäthylaminoacetat vom Hydrocortison.....	85,4%	162 bis 163° C	222° C (Zersetzung)	~ 15%	~ 4
21-Piperidinoacetat des Hydrocortisons.....	80,0%	225° C (Zersetzung)	Sintern 157° C 165 bis 172° C Aufschäumen	~ 30%	~ 4,5
21-Morpholinoacetat des Hydrocortisons.....	85,0%	206 bis 207° C	178 bis 182° C (Zersetzung)	~ 30%	muß auf ~ 2,5 eingestellt werden
21-Diäthylaminoacetat des 21-Hydroxypregnan-3,20-dions .....	44%	90 bis 92° C	161 bis 162° C	~ 30%	~ 4
21-Piperidinoacetat des 21-Hydroxypregnan-3,20-dions.....	40,9%	105 bis 110° C	100 bis 130° C unter Aufschäumen	> 35%	~ 4
21-Morpholinoacetat des 21-Hydroxypregnan-3,20-dions.....	49,3%	Öl	130 bis 135° C Aufschäumen Hydrat 1 H <sub>2</sub> O	~ 55%	~ 4
21-Morpholinoacetat des Prednisolons .....	93%	199 bis 201° C	181 bis 183° C	> 40%	~ 4

21-Aminoacetate der 21-Hydroxypregnanverbindungen mit Basen wie Methylaminoäthanol oder Diäthanolamin sind als Säureadditionssalze in wäßriger Lösung unbeständig. Es hat sich gezeigt, daß die Esterbindung dieser

Substanzen aufgespalten wird. Der Grund für dieses unterschiedliche Verhalten gegenüber den Säureadditionssalzen der Aminoacetate, bei denen das zugrunde liegende Amin keine OH-Gruppe trägt, ist nicht bekannt. Daher

sind Amine, die OH-Gruppen enthalten, für diese Umsetzungen nicht geeignet.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Produkte können therapeutische Verwendung finden oder auch als Zwischenprodukte für weitere Umsetzungen dienen.

#### Herstellung der Chloracetate

##### Beispiel 1

2,5 g Hydrocortison trägt man unter Rühren in 13 ccm wasserfreies Pyridin ein und erwärmt auf 45° C, wobei das Steroid in Lösung geht. Sodann erfolgt Abkühlung durch ein Eisbad auf 0 bis 5° C, hierbei kristallisiert wieder ein Teil des Hydrocortisons aus. Nun wird unter weiterem Rühren innerhalb von etwa 2 Minuten eine gut gekühlte und frisch bereitete Lösung von 1,3 g Chloressigsäureanhydrid (1 Mol + 10%) in 4 ccm Pyridin zutropft. Die Reaktionstemperatur soll möglichst 10° C nicht überschreiten. Den Ansatz läßt man im Kühlbad langsam auf Zimmertemperatur kommen (Dauer 4 bis 5 Stunden). Nun verseift man überschüssiges Chloressigsäureanhydrid durch Zugabe von etwa 0,3 ccm Wasser. Die Reaktionslösung wird innerhalb 1 Stunde unter Rühren in 260 ccm Wasser eingetropft, wobei sich das 21-Chloracetat des Hydrocortisons ausscheidet. Nach dem Absaugen wäscht man das Chloracetat mit Wasser, 5%iger Salzsäure, Wasser, 2%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Anschließend wird die Substanz im Vakuumexsikkator getrocknet. Das so gewonnene Chloracetat schmilzt bei 213 bis 215° C (Zersetzung); es ist stickstofffrei, und die Ausbeute beträgt 67,6% der Theorie.

##### Beispiel 2

1 g Hydrocortison trägt man unter Rühren in 5 ccm wasserfreies Pyridin ein. Nach dem Erwärmen auf 45° C und Wiederabkühlen auf 0 bis 5° C wird langsam eine frisch bereitete Lösung von 0,52 g (1 Mol + 10%) Chloressigsäureanhydrid in 4 ccm absolutem Äther zutropft. Die Reaktionstemperatur soll 10° C nicht überschreiten. Während der gesamten Versuchszeit leitet man einen Stickstoffstrom durch die Reaktionsmischung, um eine weitgehende Verdampfung des zugefügten Äthers zu erreichen. Man läßt den Ansatz langsam auf Zimmertemperatur kommen (Dauer 4 bis 5 Stunden) und gibt sodann 0,1 ccm Wasser zur Zersetzung des überschüssigen Anhydrids zu. Die Reaktionslösung wird innerhalb einer Stunde unter Rühren in 100 ccm Wasser eingetropft, wobei sich das 21-Chloracetat des Hydrocortisons ausscheidet. Nach dem Absaugen wäscht man mit Wasser, 5%iger Salzsäure, Wasser, 2%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Anschließend wird die Substanz im Vakuumexsikkator getrocknet; das so gewonnene weiße Chloracetat schmilzt bei 213 bis 214° C (Zersetzung); es ist stickstofffrei, und die Ausbeute beträgt 93,4% der Theorie.

Führt man einen Ansatz mit 20 g Hydrocortison in gleicher Weise durch, so erhält man ebenfalls ein weißes Chloracetat; F. 212 bis 213° C (Zersetzung). Die Ausbeute beträgt 99,8% der Theorie.

##### Beispiel 3

2,5 g 21-Hydroxypregnan-3,20-dion löst man unter Rühren in 14 ccm wasserfreiem Pyridin. Der Ansatz wird durch ein Eisbad auf 0 bis 5° C abgekühlt und eine gut gekühlte, frisch bereitete Lösung von 1,42 g (1 Mol + 10%) Chloressigsäureanhydrid in 5 ccm Pyridin innerhalb von 2 Minuten zutropft. Die Reaktionstemperatur soll nicht über 10° C steigen. Man läßt den Ansatz langsam auf Zimmertemperatur kommen (Dauer 4 bis 5 Stunden) und zerstört dann das überschüssige Anhydrid

durch Zugabe von 0,3 ccm Wasser. Die Reaktionslösung wird innerhalb 1 Stunde in 290 ccm Wasser eingerührt, und anschließend läßt man noch 1 Stunde nachrühren, wobei das zuerst schmierig ausgefallene 21-Chloracetat des 21-Hydroxypregnan-3,20-dions fest wird. Nach dem Absaugen wäscht man das Chloracetat mit Wasser, 5%iger Salzsäure, Wasser, 2%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Anschließend trocknet man die Substanz im Vakuumexsikkator. Die Ausbeute beträgt 83,3% der Theorie. Die Substanz ist stickstofffrei, und der Schmelzpunkt liegt bei 146,5 bis 148,5° C (Zersetzung).

##### Beispiel 4

2,5 g Prednisolon werden unter Rühren in 13 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und auf 0 bis 5° C abgekühlt. Man verfährt dann nach den Bedingungen des Beispiels 1 und erhält so das 21-Chloracetat des Prednisolons, welches bei 222,5 bis 223° C (Zersetzung) schmilzt. Das Produkt ist stickstofffrei, und die Ausbeute beträgt 71% der Theorie.

##### Beispiel 5

15 g Prednisolon werden unter Rühren in 75 ccm absolutem Pyridin gelöst. Die blanke Lösung wird auf 0 bis 5° C abgekühlt. Unter Durchleiten von Stickstoff tropft man eine frisch bereitete Lösung von 7,8 g (1 Mol + 10%) Chloressigsäureanhydrid in 60 ccm absolutem Äther innerhalb von 30 Minuten zu. Die Reaktionstemperatur soll 10° C nicht überschreiten. Durch den Stickstoffstrom wird eine weitgehende Verdampfung des zugefügten Äthers erreicht. Man läßt den Ansatz 4 Stunden bei 0 bis 5° C rühren, entfernt sodann das Kühlbad, und nachdem Zimmertemperatur erreicht ist, zersetzt man das überschüssige Anhydrid durch Zugabe von 1,8 ccm Wasser. Das Reaktionsgemisch, aus dem sich schon etwas Chloracetat abzuscheiden beginnt, tropft man innerhalb 1 Stunde unter Rühren in 1,6 l Wasser ein. Das ausgeschiedene 21-Chloracetat des Prednisolons wird abgesaugt und mit Wasser, 5%iger Salzsäure, Wasser, 2%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuumschrank beträgt die Ausbeute 18,0 g (99,2% der Theorie); F. 228 bis 229° C (Zersetzung). Das Produkt ist stickstofffrei, seine Farbe ist weiß oder leicht cremefarben.

#### Herstellung der Aminoacetate von 21-Hydroxypregnanen über die entsprechenden 21-Chloracetate

##### Beispiel 6

1 g Hydrocortison-21-chloracetat löst man in 15 ccm wasserfreiem und peroxydfreiem Tetrahydrofuran. Diese Lösung wird mit einer Lösung von 0,42 g Diäthylamin in 15 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionsmischung läßt man 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das ausgeschiedene Diäthylaminohydrochlorid wird abgesaugt und das Filtrat im Vakuum unter Stickstoffschutz bei 40° C eingengt. Den Rückstand verreibt man mit wenig absolutem Äther und saugt ihn ab. Er wird mit wenig Äther und dann mit Hexan nachgewaschen. Das so anfallende 21-Diäthylaminoacetat des Hydrocortisons schmilzt bei 160 bis 162° C. Die Base kann noch aus Essigester umkristallisiert werden; der Schmelzpunkt ist aber fast unverändert 162 bis 163° C. Die Ausbeute beträgt 72,5% der Theorie. Zur Überführung der Base in das Hydrochlorid wird sie in Äther suspendiert und die Suspension mit ätherischer Salzsäure versetzt. Man saugt das Hydrochlorid ab und kristallisiert es aus Äthanol um. F. 222° C (Zersetzung).

UV-Spektrum:  $\epsilon_{242}$  16360 (Base). In einem 14-g-Ansatz betrug die Ausbeute 85,4% der Theorie.

## Beispiel 7

0,5 g Hydrocortison-21-chloracetat löst man in 8 ccm absolutem Tetrahydrofuran und gibt hierzu eine Lösung von 0,22 g Piperidin in 7 ccm Tetrahydrofuran. Den Ansatz beläßt man 20 Stunden bei 50°C. Das ausgeschiedene Piperidinhydrochlorid wird abgesaugt und das Filtrat bei 40°C im Vakuum unter Stickstoffschutz eingedampft. Den Rückstand verreibt man mit etwas absolutem Äther und saugt ab. Das so gewonnene 21-Piperidinoacetat des Hydrocortisons wird mit Äther nachgewaschen; F. 214 bis 215°C (Zersetzung); Ausbeute 80% der Theorie. Die Base läßt sich aus Methanol umkristallisieren; F. 225°C (Zersetzung). Zur Überführung in das Hydrochlorid wird sie in Methanol suspendiert und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Hierbei entsteht eine klare Lösung, aus der durch Zusatz von absolutem Äther das Hydrochlorid ausgefällt wird. Die Ausbeute beträgt 0,42 g Hydrochlorid. Der Schmelzpunkt liegt bei 165 bis 172°C, wobei die Substanz aufschäumt.

UV-Spektrum  $\epsilon_{211}$  16250 (Base).

## Beispiel 8

2 g Hydrocortison-21-chloracetat löst man in 30 ccm absolutem Tetrahydrofuran und gibt eine Lösung von 0,88 g Morpholin in 30 ccm Tetrahydrofuran hinzu. Den Ansatz beläßt man 20 Stunden bei 50°C. Das ausgeschiedene Morpholinhydrochlorid wird abgesaugt und das Filtrat bei 40°C im Vakuum unter Stickstoffschutz eingengt. Den Rückstand verreibt man mit etwas absolutem Äther und saugt ihn ab. Das so gewonnene 21-Morpholinoacetat des Hydrocortisons wird mit Äther nachgewaschen; F. 195 bis 197°C. Die Ausbeute beträgt 85% der Theorie. Die Base läßt sich aus Essigester umkristallisieren. F. 206 bis 207°C.

Die Überführung der Base in das Hydrochlorid erfolgt gemäß Beispiel 2. F. 178 bis 182°C (Zersetzung).

UV-Spektrum:  $\epsilon_{242}$  16230 (Base).

## Beispiel 9

1,4 g 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-21-chloracetat löst man in 20 ccm absolutem Tetrahydrofuran und gibt eine Lösung von 0,58 g Diäthylamin in 20 ccm Tetrahydrofuran hinzu. Den Ansatz beläßt man 20 Stunden bei 50°C. Das ausgeschiedene Diäthylaminhydrochlorid wird abgesaugt und das Filtrat bei 40°C unter Stickstoffschutz im Vakuum eingengt. Der zurückbleibende braune Kuchen wird aus Hexan umkristallisiert. Man erhält so 0,67 g 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-21-diäthylaminoacetat (44% der Theorie); F. 90 bis 92°C. Das hieraus durch Lösen in absolutem Äther und Ausfällen mit ätherischer Salzsäure hergestellte Hydrochlorid schmilzt bei 161 bis 162°C. Die Ausbeute beträgt 0,62 g. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge kann noch etwas zusätzliches Hydrochlorid gewonnen werden.

Arbeitet man gemäß vorstehender Vorschrift, so können statt des Diäthylamins auch andere Amine verwendet werden:

a) mit Piperidin: 21-Hydroxy-pregnan-3,20-dion-21-piperidinoacetat; F. 105 bis 110°C, die Ausbeute beträgt 40,9%. Das Hydrochlorid schmilzt zwischen 100 und 130°C unter Aufschäumen.

b) mit Morpholin: 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-21-morpholinoacetat ist bei Zimmertemperatur ein Öl, welches aus Hexan umgelöst werden kann. Man gießt nach dem Abkühlen auf 0°C das überstehende Hexan von der ausgeschiedenen öligen Base ab und nimmt sie in Äther auf. Aus der Ätherlösung wird das Hydrochlorid mit ätherischer Salzsäure gefällt. Das Hydrochlorid enthält 1 Mol Wasser und schmilzt zwischen 130 und 135°C unter Aufschäumen. Die Ausbeute beträgt 49,3%.

## Beispiel 10

2 g Prednisolon-21-chloracetat werden in 40 ccm absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0,88 g Morpholin in 20 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Den Ansatz beläßt man 20 Stunden bei 50°C. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Morpholinhydrochlorids wird das Filtrat im Vakuum bei 40°C unter Stickstoffschutz eingedampft. Den Rückstand behandelt man mit Chloroform und Hexan und saugt ab. Das so erhaltene 21-Morpholinoacetat des Prednisolons schmilzt bei 193 bis 195°C. Die Ausbeute beträgt 1,63 g. Aus der Mutterlauge können noch 0,44 g Base gewonnen werden. Gesamtausbeute 93,0% der Theorie. Die Base läßt sich aus Aceton umkristallisieren. F. 199 bis 201°C — 1,4 g.

Das Hydrochlorid wird wie üblich hergestellt; F. 181 bis 183°C (Zersetzung).

UV-Spektrum  $\epsilon_{243}$  15360 (Base).

## Beispiel 11

12,6 g 21-Hydroxypregnan-3,20-dion trägt man unter Rühren und Stickstoffdurchleitung in 70 ccm absolutes Pyridin ein. Unter Eiskühlung wird eine frische Lösung von 7 g Chloroacetanhydrid in 75 ccm absolutem Äther zugefügt. Man läßt den Ansatz dann langsam auf Zimmertemperatur kommen und fügt nun 1,6 ccm Wasser hinzu. Die Lösung wird unter Rühren im Verlauf einer Stunde in 1,5 l Wasser eingetragen. Man läßt noch 1 Stunde nachrühren und saugt dann das 21-Chloracetat des 21-Hydroxypregnan-3,20-dions ab. Das Produkt wird nacheinander mit je 360 ccm Wasser, 5%iger Salzsäure, Wasser, 2%iger Natriumbicarbonatlösung und 850 ccm Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum beträgt die Ausbeute 96,2% der Theorie. F. 158 bis 159°C.

Die Ausbeute sowie die Qualität des Produktes ist durch die Verdünnung des Acylierungsmittels mit Äther noch günstiger als die bei Zugabe einer Pyridinlösung des Chloressigsäureanhydrids gemäß Beispiel 3. (Dort wird nur eine 83,3%ige Ausbeute eines bei 146,5 bis 148,5°C schmelzenden Produktes erreicht.)

## Beispiel 12

5,6 g 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison löst man unter Rühren und Stickstoffdurchleitung in 25 ccm absolutem Pyridin. Sodann wird unter Eiskühlung eine frisch bereitete Lösung von 25 g Chloroacetanhydrid in 20 ccm absolutem Äther zugesetzt. Den Ansatz läßt man allmählich auf Zimmertemperatur kommen. Der anfangs dicke Brei wird dabei dünner, jedoch erfolgt keine völlige Lösung. Nach Zugabe von 0,5 ccm Wasser saugt man das Ungelöste ab — 2,8% Ausgangsmaterial — und tropft das blanke Filtrat im Verlaufe 1 Stunde in 450 ccm Wasser ein. Das ausgeschiedene 21-Chloracetat des 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortisons wird abgesaugt und mit je 100 ccm Wasser, 5%iger Salzsäure, Wasser, 2%iger Natriumbicarbonatlösung und mit 300 ccm Wasser gewaschen. Die Trocknung erfolgt im Vakuumexsikkator. Ausbeute 90,1% der Theorie; F. 213 bis 215°C.

## Beispiel 13

Führt man die Beispiele 9, 9a und 9b mit einem gemäß Beispiel 11 hergestellten 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-21-chloracetat durch, wobei die Umsetzung ebenfalls unter Stickstoff und die Aufarbeitung wie im nachfolgenden Beispiel 14 vorgenommen wird, so erhält man das 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-21-diäthylaminoacetat in einer Ausbeute von 86,4% der Theorie und mit einem F. 106 bis 108°C (Esterbase aus Hexan umkristallisiert). Hydrochlorid: F. 166 bis 167°C. Das 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-21-piperidinoacetat wird in einer Ausbeute von 83,7% der Theorie und mit einem F. 134 bis 137°C er-

halten. (Esterbasen aus Hexan umkristallisiert.) Hydrochlorid:  $\sim 120^{\circ}\text{C}$  Aufschäumen.

Das 21-Hydroxypregnan-3,20-dion-21-morpholinoacetat wird in einer Ausbeute von 83,2% der Theorie und mit einem F. 106 bis  $108^{\circ}\text{C}$  erhalten (Esterbase aus Hexan umkristallisiert). Hydrochlorid:  $\sim 132^{\circ}\text{C}$  Aufschäumen. Die Ausbeuten sowie die Reinheitsgrade dieser Aminoester sind also gegenüber den Beispielen 9, 9a und 9b verbessert.

#### Beispiel 14

4,0 g Hydrocortison-21-chloracetat löst man in 100 ccm absolutem Tetrahydrofuran und läßt den Ansatz nach Zusatz einer Lösung von 2 g Methylpiperazin in 20 ccm absolutem Tetrahydrofuran 20 Stunden bei  $50^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoff stehen. Dann wird das ausgeschiedene Methylpiperazinhydrochlorid abgesaugt und die Lösung im Vakuum eingengt, wobei das 21-Methylpiperazinoacetat des Hydrocortisons zurückbleibt. Ein Teil der Base ist aber schon vorher zusammen mit dem Methylpiperazinhydrochlorid auskristallisiert und abgesaugt worden. Man löst daher das abgesaugte Hydrochlorid in Wasser auf, wobei das beigemengte 21-Methylpiperazinoacetat ungelöst bleibt.

Beide Partien des 21-Methylpiperazinoacetats werden vereinigt. Die Rohausbeute beträgt 95% der Theorie; F. 219 bis  $220^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Zur weiteren Reinigung löst man in verdünnter Salzsäure und filtriert die Lösung über Entfärbungskohle. Nach dem Ausfällen der Base durch Alkalisieren der Lösung mit Natriumbicarbonatlösung und Trocknen der Fällung im Vakuumexsikkator zeigt sie den Schmelzpunkt  $226^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Das Dihydrochlorid schmilzt bei 226 bis  $227^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

#### Beispiel 15

2,0 g Prednisolon-21-chloracetat werden in 50 ccm absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,9 g Piperidin in 10 ccm absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Man beläßt den Ansatz unter Stickstoff 20 Stunden bei  $50^{\circ}\text{C}$ . Die Aufarbeitung wird gemäß Beispiel 14 durchgeführt. Man erhält das Prednisolon-21-piperidinoacetat in

90,7%iger Ausbeute. Die aus Äthanol umkristallisierte Esterbase schmilzt bei 229 bis  $230^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Das Hydrochlorid zeigt nach dem Umfällen aus Äthanol-Äther einen uncharakteristischen Zersetzungsschmelzpunkt zwischen 184 und  $210^{\circ}\text{C}$  nach vorheriger Sinterung bei  $175^{\circ}\text{C}$ .

#### Beispiel 16

4,0 g 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison-21-chloracetat werden in 50 ccm absolutem Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einer Lösung von 1,7 g Piperidin in 20 ccm absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Den Ansatz beläßt man 20 Stunden bei  $50^{\circ}\text{C}$ . Die Aufarbeitung ist analog der vom Beispiel 14. Die Ausbeute an 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison-21-piperidinoacetat beträgt 81,3% der Theorie; F.  $236^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Nach dem Umkristallisieren aus Aceton liegt der Schmelzpunkt bei 240 bis  $241^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Das Hydrochlorid schmilzt unter Aufschäumen bei 177 bis  $182^{\circ}\text{C}$ .

#### Beispiel 17

1,25 g 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison-21-chloracetat löst man in 15 ccm absolutem Tetrahydrofuran und setzt sodann 0,6 g Methylpiperasin in 5 ccm absolutem Tetrahydrofuran zu und beläßt den Ansatz unter Stickstoff 20 Stunden bei  $50^{\circ}\text{C}$ . Die Aufarbeitung ist analog der des Beispiels 14. Die Ausbeute an 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison-21-methylpiperazinoacetat beträgt 99% der Theorie. F. 184 bis  $190^{\circ}\text{C}$ . Nach dem weiteren Reinigen über das Hydrochlorid liegt der Schmelzpunkt bei 193 bis  $196^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Das Dihydrochlorid zersetzt sich ab  $222^{\circ}\text{C}$ .

Die biologischen Austestungen (Thymushemmungstest, Glucosetest, Bestimmung der narkotischen Wirksamkeit) zeigen gute Wirksamkeiten der erfindungsgemäßen Aminoacetate jeweils in den Wirkungsrichtungen der verwendeten Steroidgrundkörper. Dabei wird sogar zum Teil eine erhebliche Steigerung der Wirksamkeit des Grundkörpers durch die erfindungsgemäße Veresterung beobachtet, die insbesondere beim Hydrocortison-21-piperidinoacetat besonders hervorstechend ist. Zum Beleg seien einige hervorstechende Ergebnisse des Glucosetestes angeführt:

Steroidverbindung	Molgewicht	Dosis $\gamma$ /Maus	Anbau mg Glucose/100 g Maus
Hydrocortisonacetat als Vergleichskörper .....	404,5	28	29
Hydrocortisonpiperidinoacetat ....	524,1	21 (entsprechend 16,2 $\gamma$ Hydrocortisonacetat)	49 (es wird hier die Wirkungsstärke des Prednisolonacetats erreicht)
Prednisolonacetat als Vergleichskörper .....	402,5	14	49
Prednisolonpiperidinoacetat .....	521,1	21 (entsprechend 16,2 $\gamma$ Prednisolonacetat)	40
Prednisolonmorpholinoacetat .....	524,1	21 (entsprechend 16,1 $\gamma$ Prednisolonacetat)	37

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung der Aminoacetate von gesättigten und ungesättigten 21-Hydroxypregnanverbindungen bzw. deren wasserlöslichen Säureadditionsprodukten durch Umsetzung mit Chloraussigsäurederivaten, anschließende Umsetzung mit Aminen bzw. Überführung der erhaltenen Amin-

acetate in therapeutisch verwendbare Säureadditionsprodukte, dadurch gekennzeichnet, daß man Chloracetanhydrid als Veresterungsmittel verwendet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe im Ring A ungesättigte oder gesättigte 3-Ketopregnanverbindungen verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch ge-

kennzeichnet, daß man die Chloracetylierung in einem inerten Verdünnungsmittel, insbesondere in absolutem Äther, durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Temperaturen zwischen  $-10$  5 und  $+30^{\circ}\text{C}$  arbeitet.

5. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Umsetzung der Chloracetate der 21-Hydroxypregnanverbindungen mit Aminen als inertes Lösungsmittel ein solches mit einem Siedepunkt zwischen etwa  $30$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , insbesondere Tetrahydrofuran, verwendet.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**